

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日:  
2003年2月27日(27.02.2003)

PCT

(10) 国际公布号:  
WO 03/016313 A1

- (51) 国际分类号<sup>7</sup>: C07D 487/04, A61K 31/505
- (21) 国际申请号: PCT/CN02/00433
- (22) 国际申请日: 2002年6月21日(21.06.2002)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
01129691.7 2001年6月29日(29.06.2001) CN  
02100198.7 2002年1月18日(18.01.2002) CN
- (71)(72) 发明人/申请人: 刘宝顺(LIU, Baoshun) [CN/CN];  
中国北京市海淀区成府路东升园10号楼101室, Beijing  
100083 (CN)。
- (74) 代理人: 北京集佳商标专利事务所(BEIJING  
UNITALEN PATENT & TRADEMARK LAW  
FIRM); 中国北京市朝阳区建外大街22号赛特广场  
7层30703, Beijing 100004 (CN)。
- (81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- 本国际公布:  
— 包括国际检索报告。
- 所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: NEW COMPOUNDS FOR TREATING IMPOTENCE

(54) 发明名称: 一种治疗阳痿的新化合物

(57) Abstract: The invention relates to new compounds of formula (I) which are selective inhibitors of phosphodiesterase, their pharmaceutically receivable salts or their configuration isomers. This invention also provides a method for preparing the compounds of formula (I), and new intermediates which are involved in the routes of synthesizing the compounds of formula (I). The compounds of formula (I) according to the present invention are effective in treating impotence diseases, especially in treating male erectile dysfunction. They also have such characteristics as longer duration of effect and lower toxicity.

(57) 摘要

本发明涉及一种式(I)的新的选择性的磷酸二酯酶抑制剂化合物及其可药用盐或其构型异构体, 本发明还提供了一种制备式(I)化合物的方法, 以及式(I)化合物合成路线中涉及到新的中间体化合物; 本发明的式(I)化合物不仅对阳痿疾病的治疗, 如对男性勃起障碍的治疗具有良好的效果, 而且还具有药效持续时间长和毒性低的特点。

## 一种治疗阳痿的新化合物

### 技术领域

本发明涉及一种治疗阳痿的新化合物，具体而言，本发明涉及一种治疗阳痿的新化合物及其制备方法和用途。

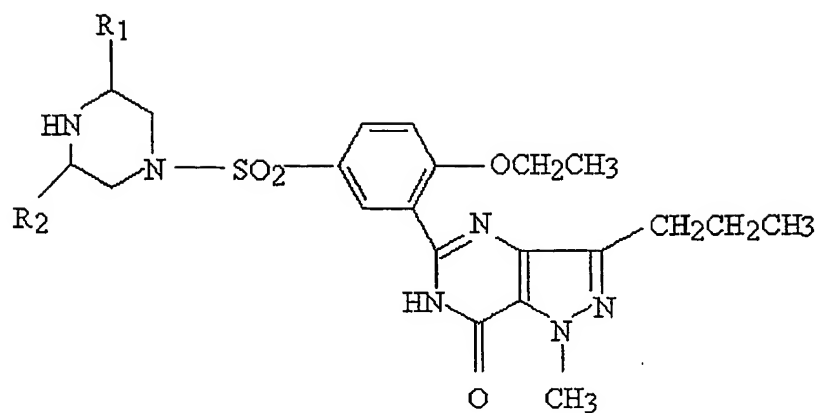
### 背景技术

西地那非 (Sildenafil) 是一种选择性的磷酸二酯酶抑制剂，其化学名称为：1-[4-乙氧基-3-(6, 7-二氢-1-甲基-7-氧化-3-丙基-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-5-基) 苯基磺酰基]-4-甲基哌嗪的化合物，专利公开说明书 CN1057464A 中公开了该化合物及其制备方法和该化合物用于治疗心血管疾病的用途；CN1124926A 中公开了将该化合物用于制备治疗雄性动物勃起功能障碍药物的用途；CN1168376A 中公开了一种制备西地那非的新方法；CN1246478A 中公开了另一种制备西地那非的新方法。尽管西地那非对男性勃起障碍的治疗具有良好的效果，但是该化合物具有较大的毒副作用。

### 发明内容

本发明的目的是提供了一种新的选择性的磷酸二酯酶抑制剂，即下面的通式 (I) 化合物及其可药用盐或其构型异构体，该类化合物具有下面通式 (I) 的结构式：

-2-



I

其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 可以相同或不同，分别可以是 C<sub>1-6</sub> 烷基，优选甲基，最优选的是 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 均处于哌嗪环的顺式位，并且都是甲基；

本发明的另一目的是提供了一种制备式 (I) 化合物的方法；

本发明化合物的合成路线中涉及到新的中间体化合物，因此，本发明的另一目的是提供了制备式 (I) 化合物的中间体化合物；

本发明的另一目的是提供了一种含有式 (I) 化合物作为活性成分的药物组合物；

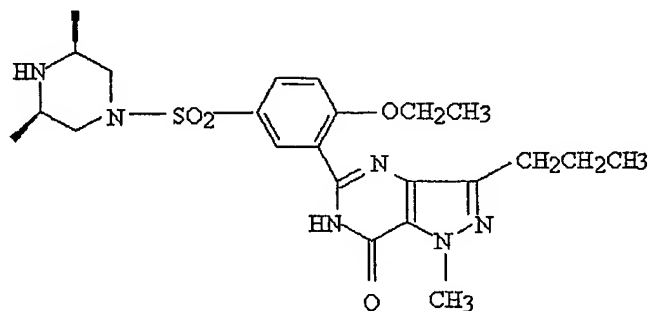
本发明的另一目的是提供了一种式 (I) 化合物用于制备治疗阳痿疾病的药物的用途。

本发明式 (I) 化合物的哌嗪环上有两个取代基 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub>，有两个不对称碳原子，并且 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 可以处于哌嗪环的顺式或反式，因此，式 (I) 化合物存在各种构型异构体，这些异构体及其可药用盐都属于本发明化合物的范围。

本发明优选的化合物是 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 处于顺式的式 (I) 化合物，本

-3-

发明最优选的化合物是  $R_1$  和  $R_2$  均为甲基并且处于顺式的化合物，其化学名称是：5-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7, 6-二氢-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮，即下面的式 (I') 化合物：

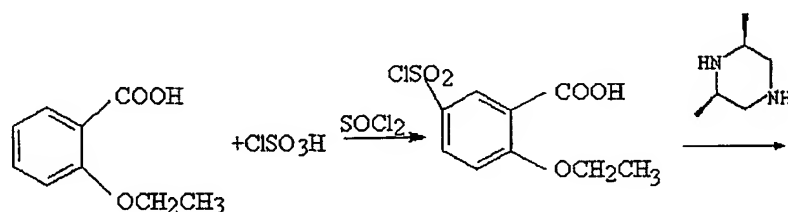


I'

本发明的式 (I) 化合物不仅对阳痿疾病的治疗，如对男性勃起障碍的治疗具有良好的效果，而且还具有药效持续时间长和毒性低的特点。

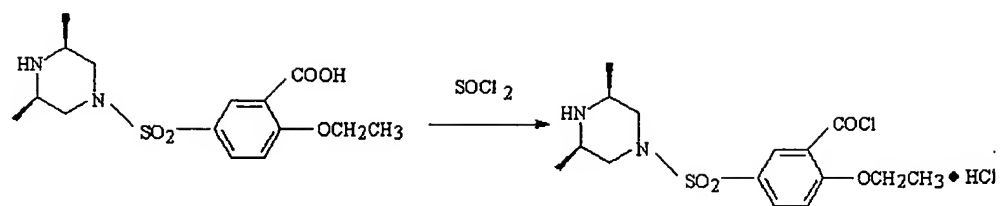
下面以式 (I') 化合物为例说明式 (I) 化合物的制备方法。

本发明的式 (I') 化合物的合成路线如下：



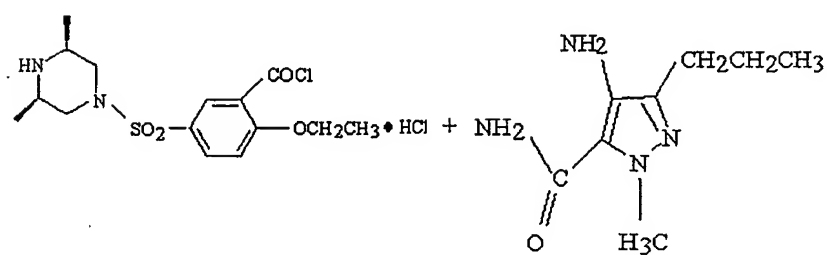
II

-4-



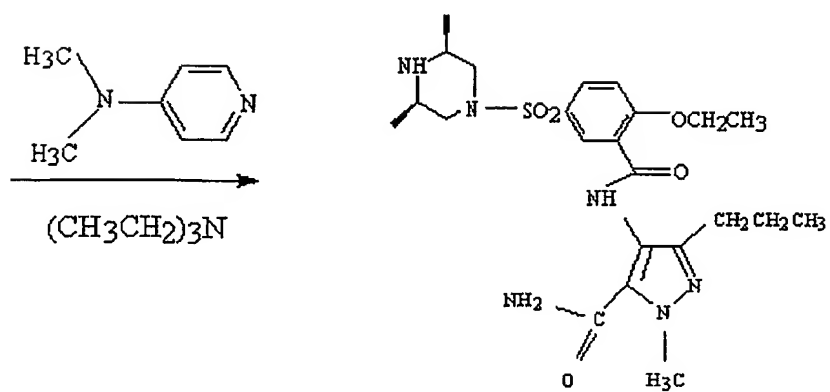
III

IV



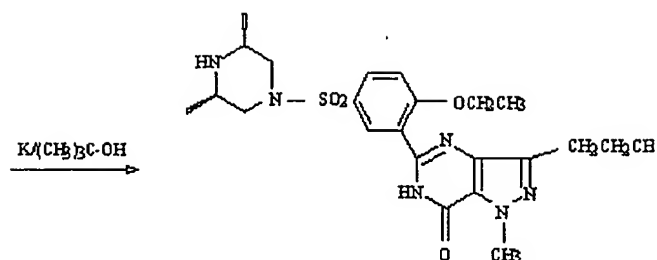
IV

V



VI

-5-



I'

式 (I') 化合物的制备是以 2-乙氧基苯甲酸为原料, 在二氯亚砷存在下与氯磺酸反应得到 5-氯磺酰基-2-乙氧基苯甲酸 (化合物 II); 将化合物 (II) 与顺式-2, 6-二甲基哌嗪 (其制备方法参见: 《中国医药工业杂志》, 1997 年, 28 (11), 第 524-525 页) 反应得到 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酸 (化合物 III); 将化合物 (III) 酰氯化得到 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰氯 (化合物 IV), 该化合物是新化合物; 将化合物 (IV) 与化合物 (V) (该化合物的制备参见 CN1246478A 中的式 (IX) 化合物的合成) 在 4-二甲氨基吡啶和三乙胺存在下反应制备得到 4-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰胺基]-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺 (化合物 VI), 该化合物是新化合物; 化合物 (VI) 在叔丁醇钾作用下合环得到 5-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯基]-1-甲基-3-正丙基-7, 6-二氢-1H-吡唑并 [4, 3-d] 嘧啶-7-酮 (化合物 I')。

### 具体实施方式

下面通过实施例进一步说明本发明式 (I') 化合物及其可药用盐的制备。应该理解的是, 本发明实施例的制备方法仅仅是用于说明

-6-

本发明，而不是对本发明的限制，在本发明的构思前提下对本发明制备方法的简单改进都属于本发明要求保护的范围。

实施例 1: 5-氯磺酰基-2-乙氧基苯甲酸 (II) 的制备。

在 250ml 的三颈瓶中, 搅拌下, 将 2-乙氧基苯甲酸 50g (0.30mol) 滴入冰浴冷却的 22ml (0.30mol) 二氯亚砷和 82.6ml (1.24mol) 氯磺酸的混合物中, 同时保持反应混合物的温度低于 25°C, 将得到的混合物室温搅拌 18 小时后, 到入搅拌下的冰水中, 出现白色沉淀。继续搅拌 1 小时后, 过滤, 水洗, 真空干燥得白色固体化合物 (II) 粗品 64.4g (收率 81%), 熔点: 108-110°C。粗产物不需纯化, 直接投入到下步反应。

实施例 2: 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酸 (III) 的制备。

在 250ml 三颈瓶中, 搅拌下, 将 52.6g (0.23mol) 顺式-2, 6-二甲基哌嗪在约 10°C 下, 加到 53.0g (0.2mol) 化合物 (II) 的水 (170ml) 悬浮液中, 同时保持反应混合物温度低于 20°C。加毕, 于 10°C 继续搅拌 2 小时, 析出沉淀, 过滤, 冰水洗涤, 干燥, 丙酮回流 1 小时, 纯化, 得到白色结晶化合物 (III) 48.0g (收率 70%), 熔点: 260.5-273.0°C (分解)。HNMR (DMSO)  $\delta$ : 7.72-7.75 (2H, 苯环上 4-H, 6-H), 7.26-7.28 (1H, 苯环上 3-H), 4.12-4.17 (2H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.5-3.53 (2H, 哌嗪环上-CH<sub>2</sub>-), 2.89-2.92 (2H, 哌嗪环上的两个-CH-), 1.80-1.86 (2H, 哌嗪环上-CH<sub>2</sub>-), 1.31-1.34 (3H, 乙氧基上的-CH<sub>3</sub>), 1.0-1.04 (6H, 哌嗪环上的两个甲基取代基-CH<sub>3</sub>)。

-7-

实施例 3: 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰氯 (IV) 的制备。

将 34.2g (0.1mol) 化合物 (III) 与二氯亚砷 73.0ml (0.5mol) 的混合物置于 250ml 三颈瓶内, 加热回流 3 小时, 减压蒸除氯化亚砷至尽, 剩余物加入乙酸乙酯搅拌, 析出沉淀过滤, 乙酸乙酯洗涤, 真空干燥, 得黄色固体化合物 (IV) 29.4g, 收率 74%。熔点: 206.0-209.5°C。HNMR ( $D_2O$ )  $\delta$ : 8.0 (1H, 苯环 6-H), 7.74-7.76 (1H, 苯环 4-H), 7.14-7.16 (1H, 苯环上 3-H), 4.08-4.11 (2H,  $-OCH_2-$ ), 3.74-3.77 (2H, 哌嗪环上  $-CH_2-$ ), 3.32 (2H, 哌嗪环上的两个  $-CH-$ ), 2.19-2.25 (2H, 哌嗪环上的另一个  $-CH_2-$ ), 1.24-1.27 (3H, 乙氧基上  $-CH_3$ ), 1.09-1.10 (6H, 哌嗪环上的两个甲基取代基  $-CH_3$ )。

实施例 4: 4-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰胺基]-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺 (VI) 的制备。

在 500ml 三颈瓶中, 依次加入二氯甲烷 125ml, 1-甲基-4-氨基-3-丙基吡唑-5-甲酰胺化合物 (V) 9.1g (0.05mol), 4-二甲氨基吡啶 0.06g (0.0005mol) 和三乙胺 (10.1g, 0.1mol), 用冰浴冷却到 10°C 以下, 向该溶液中滴加 25.80g (0.065mol) 化合物 (IV) 的二氯甲烷溶液 (125ml), 加毕, 保温搅拌 2 小时, 蒸干溶剂, 残余物加水搅拌析出固体, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 干燥得灰白色固体化合物 (VI) 19.2g, 收率 76%。熔点: 197-198.5°C。HNMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.62 (1H, 苯环上的 6-H), 7.90-7.92 (1H, 苯环 4-H), 7.90 (1H,  $-CO-NH-$ ), 7.17-7.27 (1H, 苯环 3-H), 5.73 (1H, 哌嗪环上的  $-NH-$ ), 4.37-4.41 (2H,



-8-

-OCH<sub>2</sub>-), 4.06(3H, 吡唑环上 N-CH<sub>3</sub>), 3.63-3.66(2H, 哌嗪环上-CH<sub>2</sub>-), 3.0(2H, 哌嗪环上的两个-CH-), 2.52-2.56(2H, 吡唑环上的取代丙基 1' 位的-CH<sub>2</sub>-), 1.84-1.90(2H, 哌嗪环上的另一个-CH<sub>2</sub>-), 1.65-1.69(2H, 吡唑环上的取代丙基 2' 位的-CH<sub>2</sub>-), 1.58-1.63(3H, 苯环取代乙氧基上-CH<sub>3</sub>), 1.03-1.05(6H, 哌嗪环上的两个甲基取代基-CH<sub>3</sub>), 0.94-0.97(3H, 吡唑环上取代丙基上的-CH<sub>3</sub>)。

实施案例 5: 5-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7, 6-二氢-1H-吡啶并[4, 3-d]嘧啶-7-酮(I')的制备。

在 250ml 三颈瓶中, 加入金属钾 1.8g(0.046mol), 干燥的叔丁醇 96ml, 再向该溶液中加入 19g(0.038mol) 化合物(VI), 混合物被搅拌, 加热回流 8 小时。冷却至室温后, 加水 96ml 稀释, 用 0.5mol/L 盐酸调节 PH=7, 析出沉淀, 10°C 以下放置 1 小时。过滤, 冰水洗涤, 干燥, 得到白色结晶化合物(I') 17.0g(93%)。熔点: 202.2-203.2°C。HNMR(MeOD) δ: 8.15(1H, 苯环上的 6-H), 7.90-7.93(1H, 苯环上的 4-H), 7.36-7.38(1H, 苯环 3-H), 4.32(2H, -OCH<sub>2</sub>-), 4.23(3H, 吡唑环上 N-CH<sub>3</sub>), 3.75-3.78(2H, 哌嗪环上-CH<sub>2</sub>-), 3.10(2H, 哌嗪环上的两个-CH-), 2.86-2.89(2H, 吡唑环上的取代丙基 1' 位的-CH<sub>2</sub>-), 2.04-2.10(2H, 哌嗪环上的另一个-CH<sub>2</sub>-), 1.80-1.84(2H, 吡唑环上的取代丙基 2' 位的-CH<sub>2</sub>-), 1.45-1.48(3H, 乙氧基上-CH<sub>3</sub>), 1.14-1.17(6H, 哌嗪环上的两个取代甲基-CH<sub>3</sub>), 0.97-1.01(3H, 吡唑环上的取代丙基上的-CH<sub>3</sub>)。如果必要, 可以用常规的方

法将式 ( I' ) 化合物转化成其可药用盐。

本发明人研究发现,本发明的化合物对男性勃起障碍的治疗具有良好的效果,并且毒副作用很小,具体药效学和毒性试验结果归纳如下:

#### 一、药效学试验:

试验 1. 式 ( I' ) 化合物对摘除睾丸大鼠的壮阳试验:

试验结果表明,式 ( I' ) 化合物在给药量为 24mg/kg 和 12mg/kg 时,可以明显地缩短电刺激(10 伏特)大鼠阴茎勃起的潜伏期 ( $P<0.05$  和  $P<0.01$ ), 对照化合物西地那非化合物具有相同的作用 ( $P<0.01$ )。

试验 2. 式 ( I' ) 化合物对摘除睾丸小鼠性功能的影响:

结果 a: 试验结果表明,式 ( I' ) 化合物在给药量为 24mg/kg 和 12mg/kg 时,可以明显地缩短雄鼠扑捉雌鼠的潜伏期 ( $P<0.05$  和  $P<0.01$ )。

结果 b: 试验结果表明,式 ( I' ) 化合物在给药量为 24mg/kg 和 12mg/kg 时,可以明显增加雄性小鼠对雌性小鼠的爬背次数 (性交次数) ( $P<0.05$  和  $P<0.01$ )。

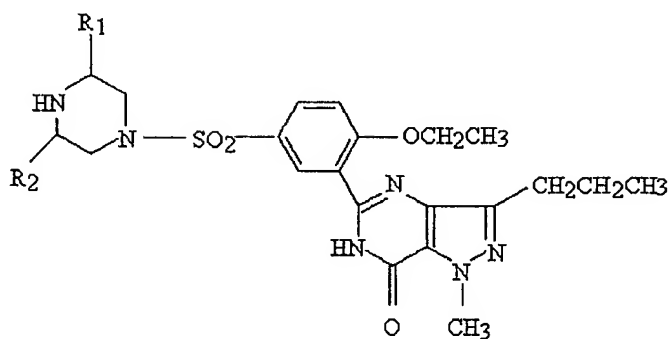
#### 二、毒性试验:

应用 Bliss 法,测得式 ( I' ) 化合物小白鼠灌胃给药的半数致死量  $LD_{50}$  是 901.5mg/kg, 95%可信限是 772.5-1052.1mg/kg。

据《中国临床药理学与治疗学杂志》, 1999, 4 ( 3 ), 237-240 中报道,雄性小鼠一次口服西地那非的半数致死量  $LD_{50}$  是 625mg/kg, 95%可信限是 50-672mg/kg。

## 权 利 要 求

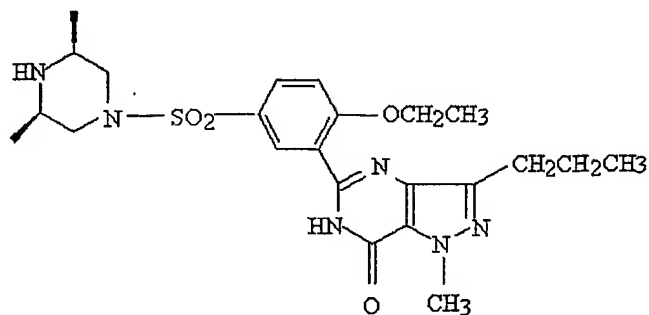
1、一种具有通式 ( I ) 结构的化合物及其可药用盐或其构型异构体:



I

其中  $R_1$  和  $R_2$  可以相同或不同, 分别可以是  $C_{1-6}$  烷基。

2、根据权利要求 1 的化合物, 该化合物是 5-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯基]-1-甲基-3-正丙基-7, 6-二氢-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮, 具有下面式 ( I' ) 结构:

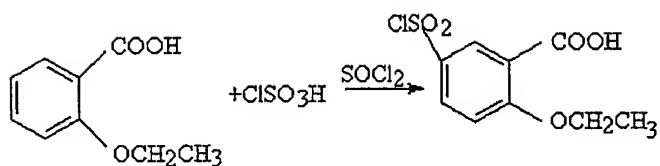


I'

3、一种式 ( I' ) 化合物的制备方法, 该方法包括下列步骤:

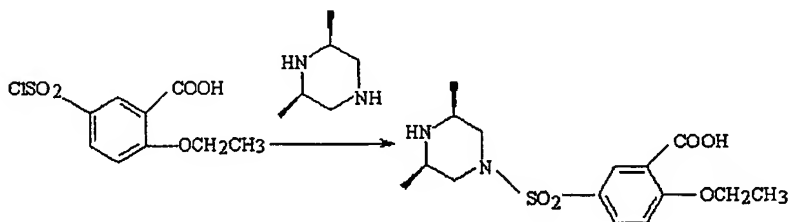
a. 以 2-乙氧基苯甲酸为原料, 在二氯亚砷存在下与氯磺酸反应得到 5-氯磺酰基-2-乙氧基苯甲酸 ( II );

- 11 -



II

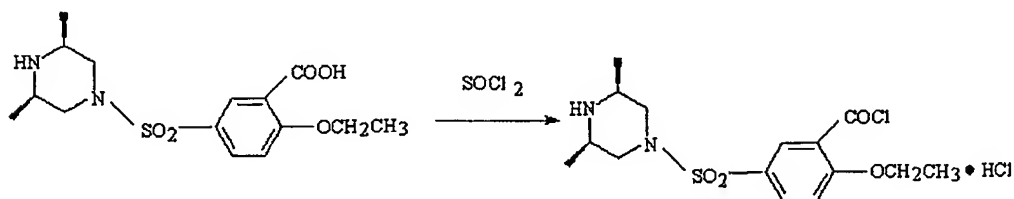
b. 将化合物 (II) 与顺式-2, 6-二甲基哌嗪反应得到 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酸 (III);



II

III

c. 将化合物 (III) 酰氯化得到 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰氯 (IV);

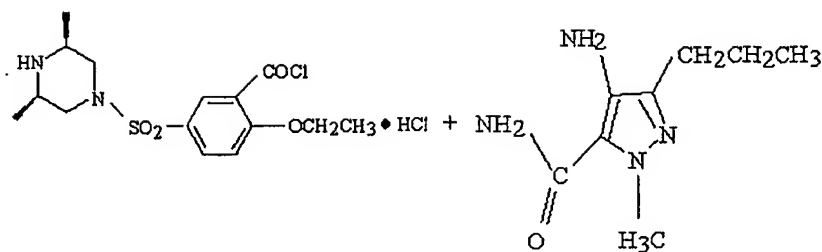


III

IV

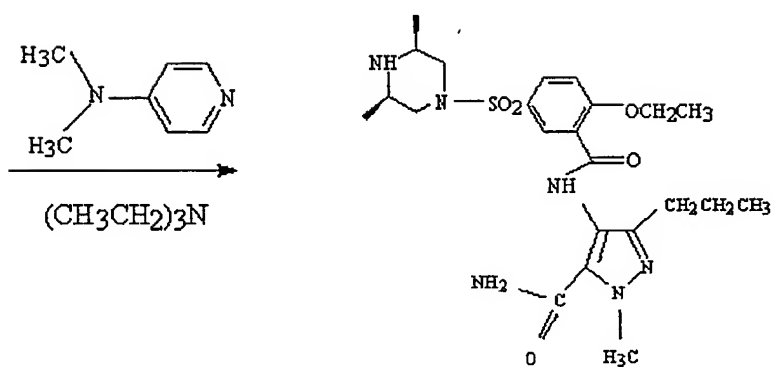
d. 将化合物 (IV) 与化合物 (V) 在 4-二甲氨基吡啶和三乙胺存在下反应制备得到 4-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰胺基]-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺 (VI);

- 12 -



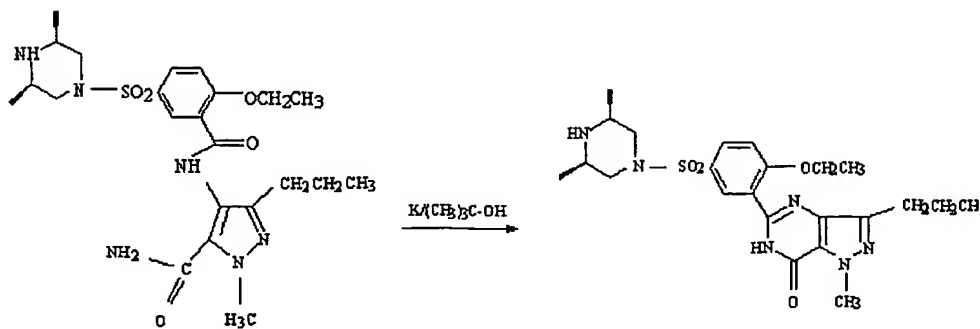
IV

V



VI

e. 化合物(VI)在叔丁醇钾作用下合环得到 5-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7, 6-二氢-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮 (I'):

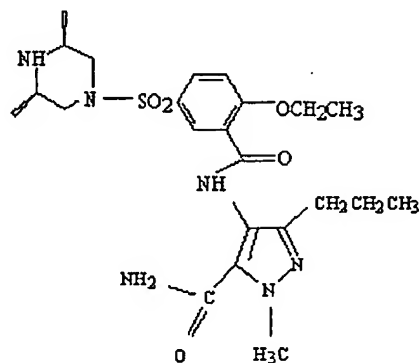


VI

I'

-13-

4、一种式(VI)化合物,该化合物是4-[2-乙氧基-5-(顺式-2,6-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯甲酰胺基]-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺,具有下面的式(VI)结构式:



VI

5、一种治疗阳痿的药物组合物,其含有有效量的作为活性成分的式(I)化合物或其可药用盐或其构型异构体和可药用载体。

6、根据权利要求5的药物组合物,其中式(I)化合物是5-[2-乙氧基-5-(顺式-2,6-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

7、式(I)化合物用于制备治疗阳痿疾病的药物的用途。

8、根据权利要求7的用途,其中式(I)化合物是5-[2-乙氧基-5-(顺式-2,6-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN02/00433

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487 / 04 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6, IPC7, C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP0463756A1(PFIZER INC.), 02 Jan 1992, Full text	1-8
A	CN1124926A (PFIZER RES & DEV) , 19 Jun. 1996, Full text	1-8
A	CN1168376A (PFIZER RES & DEV) , 24 Dec 1997, Full text	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
11-11-2002

Date of mailing of the international search report

12 DEC 2002 2:12:02

Name and mailing address of the ISA/CN  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer  
Liu Shujing

Telephone No. 86-10-62093849

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

## Information on patent family members

International application No.

PCT/CN02/00433

Patent document cited in research report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0463756	02-01-92	BR9102560 A	21.01.92
		NO9102366 A	23.12.91
		NO9102366 A	23.12.91
		CA2044748 A	21.12.91
		FI9103017 A	21.12.91
		PT98011 A	31.03.92
		AU7915591 A	19.03.92
		CN1057464 A	01.01.92
		CS9101876 A2	15.04.92
		HU61312 A	30.12.92
		ZA9104707 A	24.02.93
		NZ238586 A	26.08.93
		US5250534 A	05.10.93
		JP6041133 A	15.02.94
		TW222633 A	21.04.94
		US5346901 A	13.09.94
		IL98482 A	27.11.95
		US5719283 A	17.02.98
CN- A-1124926	19.06.96	WO9428902 A1	22.12.94
		AU6797394 A	03.01.95
		NO9504757 A	24.11.95
		FI 9505911 A	08.12.95
		ZA9404018 A	28.02.96
		EP0702555 A1	27.03.97
		CZ9503242 A3	17.07.96
		HU73420 A	29.07.96
		TW292971 A	11.12.96
		NZ266463 A	24.03.97
		BR1100088 A3	08.04.97
		JP9503996T	22.04.97
		IL109873 A	27.12.98
		IL121836 A	27.12.98
		JP11263728 A	28.09.99
		JP11286444 A	19.10.99
		NO200000702 A	24.11.95



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN02/00433

Patent document cited in research report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN- A-1124926	19.06.96	NO200000703 A	24.11.95
CN- A-1168376	24.12.97	EP0812845 A1	17.12.97
		AU2487897 A	18.12.97
		NO9702481 A	15.12.97
		ZA9705259 A	25.02.98
		JP10081688 A	31.03.98
		SG50024 A1	15.06.98
		NZ328084 A	26.08.98
		BR9703580 A	10.11.98
		KR98002051 A	30.03.98
		NO9805064 A	15.12.97
		HU9701048 A2	28.12.98
		CA2207694 A	14.12.97
		JP11171879 A	29.06.99
		US5955611 A	21.09.99
		MX9704433 A1	01.11.98
		IL121000 A	29.02.00
		IL125411 A	29.02.00
		US6066735 A	23.05.00
		TW391961 A	01.06.00

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN02/00433

## A. 主题的分类

C07D487 / 04 A61K31/505

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC6, IPC7, C07D, A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CA

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	EP0463756A1(PFIZER INC.), 02. 1 月 1992, 全文	1-8
A	CN1124926A (辉瑞研究及发展公司), 19. 6 月 1996, 全文	1-8
A	CN1168376A (辉瑞研究开发公司), 24. 12 月 1997, 全文	1-8

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“B” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

11-11-2002

国际检索报告邮寄日期

12. 12月. 2002 (12. 12. 02)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员

电话号码: 86-10-62093849

国际检索报告  
关于同族专利成员的情报

国际申请号  
PCT/CN02/00433

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
EP-A-0463756	02-01-92	BR9102560 A	21.01.92
		NO9102366 A	23.12.91
		NO9102366 A	23.12.91
		CA2044748 A	21.12.91
		FI9103017 A	21.12.91
		PT98011 A	31.03.92
		AU7915591 A	19.03.92
		CN1057464 A	01.01.92
		CS9101876 A2	15.04.92
		HU61312 A	30.12.92
		ZA9104707 A	24.02.93
		NZ238586 A	26.08.93
		US5250534 A	05.10.93
		JP6041133 A	15.02.94
		TW222633 A	21.04.94
		US5346901 A	13.09.94
		IL98482 A	27.11.95
		US5719283 A	17.02.98
CN- A-1124926	19.06.96	WO9428902 A1	22.12.94
		AU6797394 A	03.01.95
		NO9504757 A	24.11.95
		FI 9505911 A	08.12.95
		ZA9404018 A	28.02.96
		EP0702555 A1	27.03.97
		CZ9503242 A3	17.07.96
		HU73420 A	29.07.96
		TW292971 A	11.12.96
		NZ266463 A	24.03.97
		BR1100088 A3	08.04.97
		JP9503996T	22.04.97
		IL109873 A	27.12.98
		IL121836 A	27.12.98
		JP11263728 A	28.09.99
		JP11286444 A	19.10.99
		NO200000702 A	24.11.95
		NO200000703 A	24.11.95
CN- A -1168376	24.12.97	EP0812845 A1	17.12.97
		AU2487897 A	18.12.97

国际检索报告  
关于同族专利成员的情报

国际申请号  
PCT/CN02/00433

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
CN- A -1168376	24.12.97	NO9702481 A	15.12.97
		ZA9705259 A	25.02.98
		JP10081688 A	31.03.98
		SG50024 A1	15.06.98
		NZ328084 A	26.08.98
		BR9703580 A	10.11.98
		KR98002051 A	30.03.98
		NO9805064 A	15.12.97
		HU9701048 A2	28.12.98
		CA2207694 A	14.12.97
		JP11171879 A	29.06.99
		US5955611 A	21.09.99
		MX9704433 A1	01.11.98
		IL121000 A	29.02.00
		IL125411 A	29.02.00
		US6066735 A	23.05.00
		TW391961 A	01.06.00